

Эстетическая Медицина

№ 2 (7) март-апрель 2016 г.

Тема номера:
«МЕЛАНОМА»



IV Конференция
дерматовенерологов и
косметологов
Южного федерального округа

17-18 марта 2016 г.

ДОНЕЦКИЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИ ПОДЕЛИЛИСЬ ОПЫТОМ С РОССИЙСКИМИ КОЛЛЕГАМИ

В конце марта для медицинской общественности в Краснодаре была проведена IV научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа Российской Федерации.

Около 500 ведущих специалистов России на протяжении двух дней обсуждали актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии на пленарных и секционных заседаниях, сателитных симпозиумах. В работе этого научного мероприятия приняли участие и 5 сотрудников кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ДонНМУ им. М. Горького: доц. А.С. Черновол, асс. А.Н. Провизион, асс. Ал.С. Горбенко, асс. А.С. Боряк, и главный врач Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР Ан.С. Горбенко. Членами делегации были представлены 3 доклада в разных секциях конференции по результатам научно-исследовательской работы кафедры.

В рамках секционного заседания № 3 «Возможности современной терапии распространенных дерматозов» были представлены доклады «Клиника и течение атопического дерматита у больных с сопутствующей герпесвирусной инфекцией» авторов проф. О.А. Проценко, доц. А.С. Черновола, асс. Ал.С. Горбенко (докладчик к.м.н. А.С. Черновол) и «Особенности клиники и течения псориаза у лиц

с избыточной массой тела» авторов проф. О.А. Проценко, асс. А.Н. Провизион, асп. А.Г. Заблочкой (докладчик асп. А.Н. Провизион). В секции, посвященной медицинской косметологии и эстетической медицине, был представлен доклад «Инновационные инструментальные методы диагностики кожи лица» авторов проф. Т.В. Проценко, асс. Ан.С. Горбенко, асс. С.А. Боряк (докладчик асс. Ан.С. Горбенко).

Живой интерес специалистов вызвало выступление заместителя директора государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России профессора А.А. Кубанова с докладом «Оказание специализированной медицинской помощи по профилям дерматовенерология и косметология».

Во время конференции проходила специализированная выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, косметических изделий и средств, используемых в эстетической и антивозрастной медицине. Участие в подобных конференциях дает возможность республиканским специалистам рассказать о своей работе, подружиться с коллегами из разных регионов для последующего обмена опытом.

Собственная информация

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ



Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин, которые мигрируют в кожу и ткани глаза в процессе эмбриогенеза. Наряду с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи относится к злокачественным опухолям кожи. Одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека, часто рецидивирующая и метастазирующая лимфогенным и гематогенным путем почти во все органы. Преимущественно локализуется в коже, реже – сетчатке глаза, слизистых оболочках (полость рта, влагалище, прямая кишка).

Факторы риска – это биологические особенности организма, присутствие которых повышает риск развития меланомы и патологических изменений кожи, имеющие вероятность злокачественного перерождения, то есть являются предшественниками меланомы:

- мужской пол;
- возраст старше 50 лет;
- расовая и этническая предрасположенность;
- фототип кожи I-II (склонность к солнечным ожогам кожи, рыжие волосы, голубые глаза, светлая кожа);
- чрезмерная УФ-экспозиция;
- три и более эпизодов тяжелых ожогов кожи в течении жизни;
- отягощенный наследственный, семейный анамнез, накопление случаев меланомы у близких родственников;
- позитивный семейный анамнез (≥ 2 родственников первой линии);
- генетическая предрасположенность (Familial Atypical Mole-Malignant Melanoma (FAMMM), мутации в гене CDKN2A, наследственная ретинобластома, Xeroderma pigmentosum);
- нарушение функции супрессоров опухолевого роста, одним из которых является CDKN2A, локус хромосомы 9p21, кодирующий белки p16 и p14ARF и второй – ген CDK4 (cyclin-dependent kinase 4) с локализацией в хромосоме 12q14;
- общее число доброкачественных меланоцитарных невусов на коже (риск развития меланомы возрастает при наличии более 50 доброкачественных невусов);
- наличие 3 и более атипичных меланоцитарных невусов;
- иммуносупрессия (лучевая терапия, химиотерапия по поводу других заболеваний);
- перенесенные в детстве злокачественные заболевания (лимфома Ходжкина, саркома мягких тканей);
- беременность;
- пигментная ксеродерма кожи;
- меланоз Дюбрея.

Группы риска

• **Группа крайне высокого риска (риск увеличен более чем в 50 раз):**

- изменение внешнего вида пигментного образования;
- диспластический невус у больного с двумя случаями меланомы в семейном анамнезе;
- зрелый возраст (по сравнению с детским);
- более 50 пигментных невусов диаметром ≥ 2 мм.

• **Группа высокого риска (риск увеличен примерно в 10 раз):**

- меланома в семейном анамнезе;
- спорадические диспластические невусы;
- врожденные невоклеточные невусы;
- принадлежность к европеоидной расе (по сравнению с негроидной и монголоидной);
- меланома в анамнезе.

• **Группа умеренного риска (риск увеличен в 2-4 раза):**

- иммунодефицит;
- светлая кожа или избыточная инсоляция.

ABCD - правило при первичном осмотре

ABCD	Англ. понятие	Интерпретация
A	Asymmetry	Асимметрия образования
B	Border irregularities	Нерегулярные границы
C	Colour heterogeneity	Нерегулярное распределение цвета
D	Dynamics	Изменение образования с течением времени

Клинические признаки малигнизации невусов (А.И. Пачес, 1997):

- нарушение или полное отсутствие кожного рисунка, шелушение невуса;
- изменение цвета невуса, его резкая пигментация (вплоть до черного цвета);
- неравномерная окраска, частичное (неравномерное) или полное изменение окраски невуса;
- появление блестящей глянцевой поверхности невуса;
- появление воспалительной ареолы вокруг невуса (появление красноты в виде венчика);
- изменение конфигурации по периферии, «размывание» границ контура невуса (фестончатости краев);
- увеличение в размерах и уплотнение невуса, горизонтальный рост;
- вертикальный рост невуса над окружающими тканями;
- появление у основания невуса и на поверхности невуса узловатых мелких папилломатозных элементов с очагами некроза;
- возникновение зуда, жжения, покалывания и напряжения кожи в области невуса;
- появление трещин, изъязвления, кровоточивости и мокнутия поверхности невуса-меланомы;
- возникновение дочерних пигментированных или розовых образований (сателлитов) в коже вокруг невуса-меланомы;
- отсутствие или воспаление волосяного покрова на поверхности невуса.

Виды меланом:

- поверхностная распространенная меланома;
- узловатая меланома;
- злокачественное лентиго;
- акролентигинозная меланома;
- меланома слизистых оболочек (гастроинтестинальный, урогенитальный тракт);
- меланома менингеальной оболочки;
- меланома сосудистой оболочки глаза.

Клинические формы меланомы:



- **поверхностно распространенная**, 70% случаев: как правило развивается у женщин, характеризуется горизонтальным ростом и в общем имеет благоприятный прогноз;



- **узловатая (нодулярная)**, 15%: чаще у мужчин, характеризуется ростом в толщу кожи, считается самым неблагоприятным типом в плане прогноза;



- **акролентигинозная** (Acral Lentigo Maligna, периферическая) 10%: известна и как подногтевая меланома. Растет также на кончиках пальцев, ладонях. Встречается чаще всего у темнокожих лиц;



- **лентигинозная**, (Lentigo Maligna, злокачественная веснушка Хатчинсона, меланоз Дюбрейля) 5%: развивается на фоне пигментного пятна (родимки), как правило на лице, главным образом у женщин. Характеризуется горизонтальным, медленным ростом и имеет наиболее благоприятный прогноз.



- **Пигментированная меланома бульбарной конъюнктивы**



- **Беспигментная форма меланомы и внутридермальные невусы**



- **Злокачественная лентиго**

Встречаются и такие формы меланомы как меланома сетчатки глаза, слизистой оболочки ротовой полости, вульвы, а также очень редко ахроматическая (беспигментная) меланома.

Считается, что меланома в процессе роста проходит 2 фазы:

- 1) во время фазы радиального роста меланома распространяется в горизонтальной плоскости, над базальной мембраной кожи;
- 2) после радиального роста следует фаза вертикального роста, характеризующаяся ростом опухоли вглубь, в сторону ПКЖ клетчатки. Именно в фазе вертикального роста риск метастазирования наиболее высок.

Алгоритм дерматоскопического исследования:

- опрос и осмотр пациента (всего кожного покрова);
- выбор элементов для дерматоскопии;
- получение и фиксация дерматоскопического изображения;
- компьютерная база данных, фото или др.;
- анализ/оценка дерматоскопических признаков;
- стандартизированное заключение;
- принятие решения о тактике:
 - удаление с последующим гистологическим исследованием;
 - динамическое наблюдение, кратность осмотров.

Клиническая диагностика

Первым этапом диагностики меланомы является осмотр (внешний вид образования, его структура, цвет, состояние окружающих кожных покровов. Изменение внешнего вида невуса – первый признак меланомы у 70% больных. Невус светлеет или темнеет, приобретает неравномерную окраску, увеличивается, может возникать зуд. Изъязвление и кровотечение бывают в запущенных случаях).

Анамнез жизни и наследственности больного. Учитываются контакты с агрессивными химическими веществами в профессиональной деятельности, наличие факторов риска, случаев заболеваний раком кожи и другими злокачественными новообразованиями у родственников.

Проводится **исследование лимфатических узлов** (подмышечных, паховых и приближенных к подозрительному очагу). Может вызвать настороженность увеличение так называемых сторожевых лимфоузлов.

Инструментальные методы диагностики:

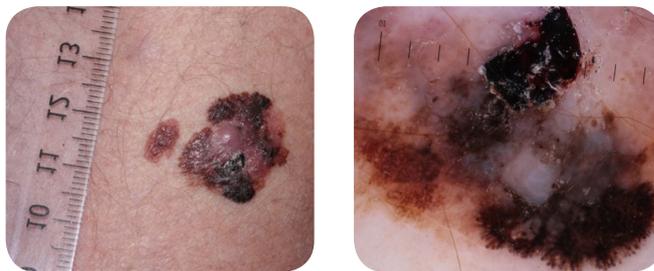
- дерматоскопия;
- гистологическое исследование (иссечение, а не биопсия!);
- забор цитологического материала с поверхности опухоли при наличии изъязвления эпидермиса над ней;
- ультразвуковое исследование первичной опухоли с целью определения ее толщины и глубины инвазии;
- ультразвуковое исследование лимфатических узлов регионарного лимфатического коллектора;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства; КТ, МРТ; сцинтиграфия;
- радиоизотопная (радиофосфорная) диагностика;
- рентгенография органов грудной клетки;
- термометрическая и термографическая диагностика.

Дерматоскопические критерии, характерные для меланомы:

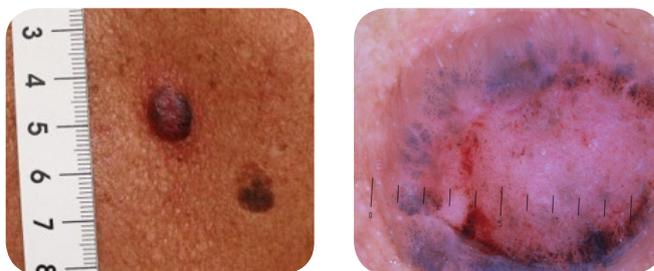
- атипичная пигментная сетка:
 - может быть при невусе Кларка, лентиго, солнечном лентиго;
 - высокая специфичность для меланомы;
- пятна или глобулы неправильной формы;
- полосы неправильной формы;
- голубовато-белесоватая вуаль.

Важно динамическое наблюдение при спорных симптомах.

Быстро растущая меланома после травматизации невуса (дерматоскопически: бело-голубая вуаль, пигментные глобулы, неравномерная пигментная сетка).



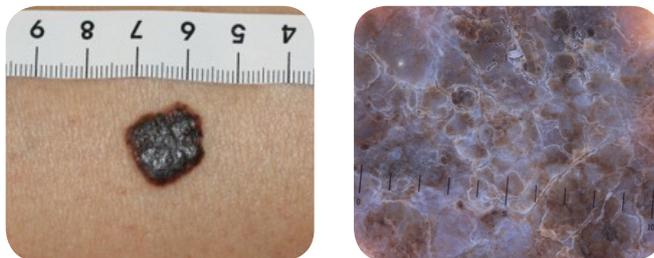
Меланома: при дерматоскопии – голубовато-белесоватая вуаль (неравномерная голубоватого цвета пигментация, напоминает мутное стекло; никогда полностью не покрывает образование).



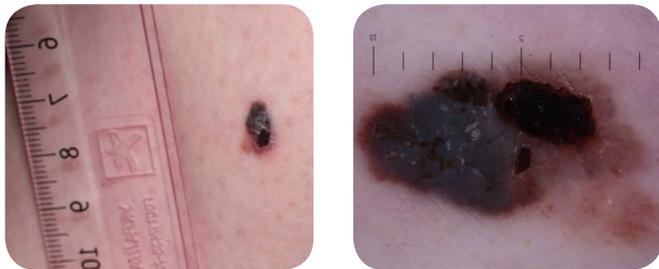
Меланома: при дерматоскопии – неравномерная пигментная сетка, пигментные глобулы, голубовато-белесоватая вуаль, на УЗИ – поверхностное расположение очага.



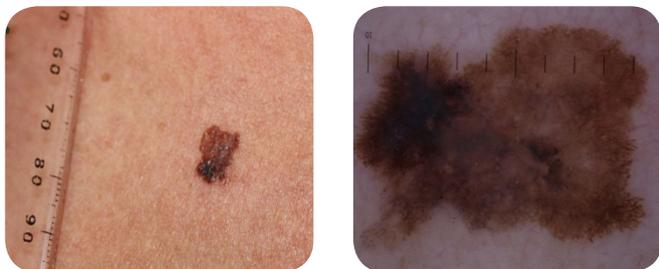
Меланома (в анамнезе – многолетние инсоляции, солнечные ожоги, солярии) (ДС: голубовато-белесоватая вуаль, пигментные глобулы и пигментные полосы неправильной формы).



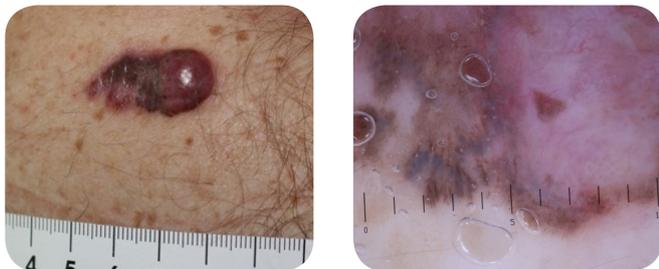
«Немая» меланома (ДС: нечеткая голубовато-белесоватая вуаль, пигментные глобулы и пигментные полосы неправильной формы, неравномерная пигментная сетка).



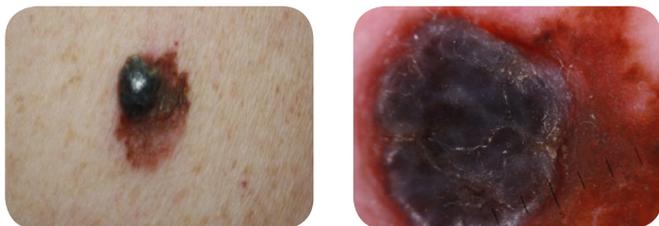
Меланома на фоне меланоцитарного невуса после инсоляции и соляриев (ДС: нечеткая голубовато-белесоватая вуаль, пигментные глобулы и полосы неправильной формы, бесструктурные зоны, неравномерная пигментная сетка).



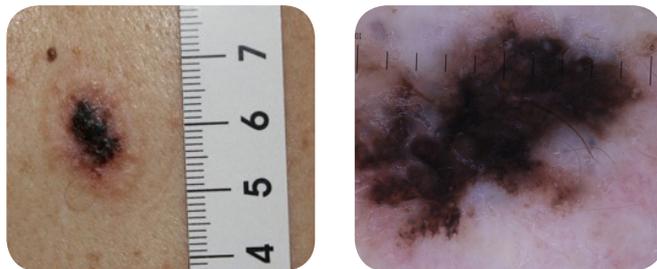
Узловая меланома на фоне длительной травматизации и воспаления меланоцитарного невуса (ДС: голубовато-белесоватая вуаль, бесструктурные зоны, неравномерная пигментная сетка).



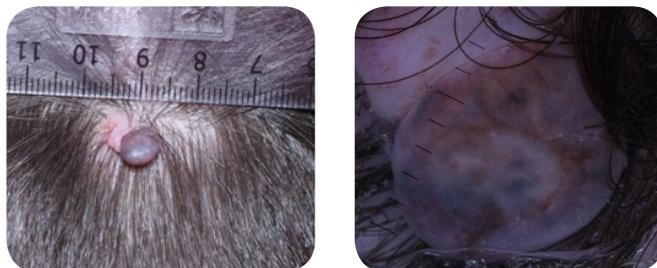
Узловая меланома на фоне ранее существовавшего меланоцитарного невуса после инсоляции (ДС: голубовато-белесоватая вуаль, неравномерная пигментная сетка).



Меланома после «выведения» невуса (ДС: пятна, глобулы и полосы неправильной формы).



Быстро растущая меланома после травматизации невуса (дерматоскопически: бело-голубая вуаль, пигментные глобулы, неравномерная пигментная сетка).



Меланома (после прижигания чистотелом и применения мазей с дегтем у больной псориазом) (ДС: голубовато-белесоватая вуаль, пигментные глобулы, кровавистая корка в центре).



Меланома: нетипичная клиническая и дерматоскопическая картина; гистологически – инвазия опухолевых клеток, 2 ст. (по Кларку).



**Диагностическая биопсия при подозрении на меланому
как правило не проводится!!! ИССЕЧЕНИЕ!!!**

- проводится лишь в случае сомнительного клинического/дерматоскопического диагноза и:
 - трудной локализации при подозрении на меланому;
 - (например, на веке вблизи глаза или на пальцах стопы, или при изменении части гигантского врожденного невуса);
 - при сомнительном клиническом диагнозе «Диспластический невус / Злокачественное лентиго» – первичное иссечение с 0,5 см захватом здоровой кожи;
- поверхностно распространяющаяся / узловая меланома – 1 см – гистологическое/либо иммуногистохимическое исследование;
 - при необходимости повторная операция для достижения необходимого захвата здоровых тканей.

TNM-Классификация

T - Классификация	Толщина (мм)	Изъязвление / уровень митозов
Tis Tx	не определить не определить	Меланома in situ, без инвазий Опухоль не определяется
T1	< 0,1	a: без изъязвлений, митозов < 1/мм ² b: с изъязвлением или митозом ≥ 1/мм ²
T2	1,01 - 2,0	a: без изъязвления b: с изъязвлением
T3	2,01 - 4,0	a: без изъязвления b: с изъязвлением
T4	≥ 4,0	a: без изъязвления b: с изъязвлением

N - Классификация	Количество пораженных лимфоузлов	Распространенность метастазирования
N0	0 ЛУ	-
N1	1 ЛУ	a: микрометастазирование b: макрометастазирование
N2	2 - 3 ЛУ	a: микрометастазирование b: макрометастазирование c: транзиторные / сателитные метастазы без поражения регионарных ЛУ
N3	> 4, или спаявшиеся ЛУ, или транзиторные / сателитные метастазы с поражением регионарных ЛУ	a: микрометастазирование b: макрометастазирование

M - Классификация	Локализация	Уровень ЛДГ в сыворотке крови
M 0	Без отдаленных метастазов	-
M 1a	Отдаленные метастазы в кожу, подкожно-жировую клетчатку или отдаленные ЛУ	Норма
M 1b	Метастазы в легких	Норма
M 1c	Любые другие отдаленные органые метастазы	Повышен

Стадии меланомы

Стадии	Толщина опухоли в мм (Т)	Регионарные ЛУ-метастазы (N)	Отдаленные метастазы (M)
0	Меланома in situ	Нет	Нет
I A	< 1,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
I B	< 1,0 мм с изъязвлением или митозов $\geq 1/\text{мм}^2$ 1,01 - 2,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
II A	1,01 - 2,0 мм, с изъязвлением 2,01 - 4,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
II B	2,01 - 4,0 мм, с изъязвлением > 4,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
II C	> 4,0 мм, с изъязвления	Нет	Нет
III A	Любая Т без изъязвления	Микрометастазы до 3-х ЛУ	Нет
III B	- Любая Т с изъязвлением - Любая Т без изъязвления - Любая Т без изъязвления	- Микрометастазы до 3-х ЛУ - Макрометастазы до 3-х ЛУ - Нет; транзиторные/сателитные метастазы	Нет
III C	- Любая Т с изъязвлением - Любая Т +/- изъязвление	- До 3-х макрометастазов в ЛУ или транзиторные/сателитные метастазы без регионарных ЛУ - До 4-х макрометастазов в ЛУ или транзиторные/сателитные метастазы с поражением регионарных ЛУ	Нет
IV	-	-	Отдаленные метастазы

Степень инвазии меланомы по Кларку (Clark-Level):

- I: выше базальной мембраны (in situ);
- II: переход через БМ, инвазия в сосочковый слой дермы;
- III: инвазия до границы ретикулярного слоя дермы;
- IV: инвазия в подкожно-жировую клетчатку.

Первичная диагностика при предварительном ДЗ до стадии II B

- до pT > 4мм без изъязвления

Вид обследования	Примечание
УЗИ лимфоузлов	От стадии I B
Биопсия сторожевых регионарных лимфоузлов	От pT ≥ 1 мм, или при pT 0.75 - 1 мм и изъязвлении, и/или при уровне митозов $\geq 1/\text{мм}^2$, и/или в возрасте моложе 40 лет
Онкомаркер: Протеин S-100	От стадии I B

Первичная диагностика при предварительном ДЗ от стадии II C

- от pT > 4мм с изъязвлением

Вид обследования	Примечание
Сонография регионарных и биопсия сторожевых ЛУ	Метод первого выбора
ПЭТ-КТ всего тела или КТ грудной клетки и брюшной полости с контрастом	Метод первого выбора
МРТ головы с контрастом	При подозрении на метастазы в мозг
Скелет-сцинтиграфия	При подозрении на метастазы в кости
Протеин S-100, Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	+ расширенный биохимический анализ крови и анализ свертываемости крови

Прогностические факторы

Степень инвазии по Кларку не является более прогностическим критерием

Критерий	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Вертикальна толщина (pT) залегания опухоли по Breslow (в гистологическом препарате)	< 1 мм	> 1,01 мм
Наличие гистологически определяемого изъязвления	нет	да
Уровень митозов (в гистологическом препарате)	< 1/мм ²	≥ 1/мм ²
Наличие микрометастазов в сторожевых регионарных лимфоузлах	нет	да
Пол	женский	мужской
Инвазия опухоли в сосуды (гистологически)	нет	да

Лечение меланомы кожи

Существуют два основных варианта лечения меланомы:

- **хирургический метод:** при наличии первичного очага без метастазов применяют оперативное лечение с широким иссечением первичного очага. При этом для обеспечения радикальности операции необходимо сделать большой отступ от края опухоли, в зависимости от глубины прорастания ее в кожу. Иногда после такого иссечения образуются довольно большие дефекты;
- **комбинированное лечение** (операция + консервативная терапия). Этот метод является более обоснованным, поскольку после проведенного облучения опухоль удаляют в более абластичных условиях.

Стадия 0 (TisN0M0); Стадия IA (T1aN0M0) Хирургическое лечение - широкое иссечение опухоли без/с пластикой дефекта кожи;

Стадия IB-IIС (T1b-4bN0M0) - комплексное лечение:

- а) хирургическое – широкое иссечение опухоли без/с пластикой дефекта кожи;
- б) интерферонотерапия на протяжении 1-го года после операции.

Стадия III (любое TN1-3M0) - комплексное лечение:

- а) хирургическое – широкое иссечение опухоли без/с пластикой дефекта кожи;
- б) интерферонотерапия на протяжении 1-го года после операции.

Стадия IV (любая T, любая N, M1-2) - комплексное:

- а) хирургическое – паллиативное – при угрозе распада;
- б) химиотерапия – до 6 курсов;
 - паллиативная химиотерапия;
 - паллиативная лучевая терапия до СОД – 40-50 Гр.

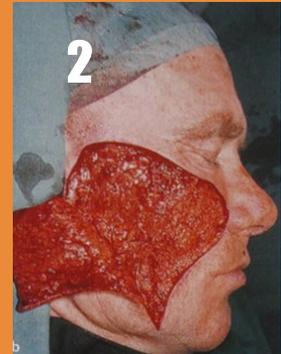
Операция с целью достижения R0

- R0 нет остатков опухоли после иссечения
- R1 микроскопические остатки опухоли
- R2 макроскопические остатки опухоли



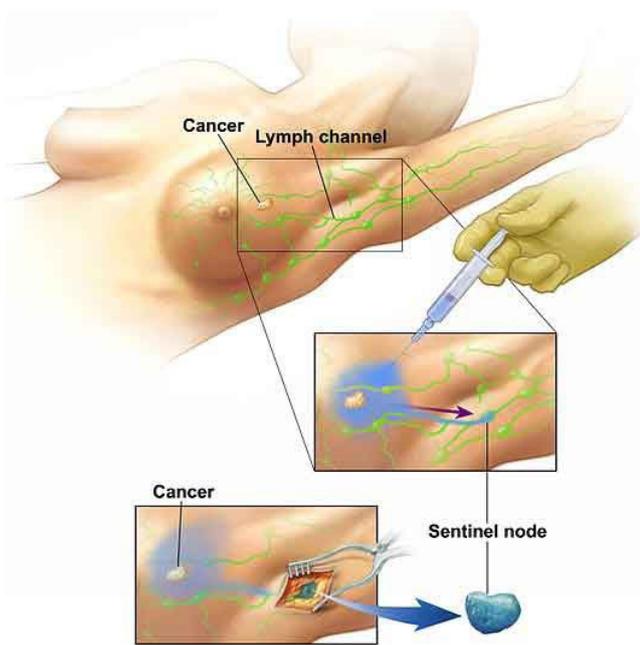
Меланома правой щеки.
Захват здоровой кожи:
in situ: 0,5см
pT < 2 мм: 1см
pT ≥ 2 мм: 2см

РОТАЦИОННАЯ ПЛАСТИКА

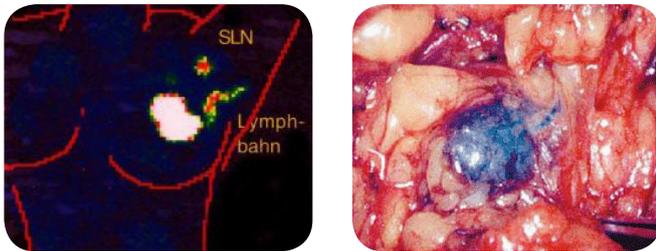


Результат
через
1.5 года

Биопсия сторожевых лимфоузлов (Sentinel-LK)



Преоперативная скintiграфия сторожевых лимфоузлов с Технециум ТС-99м / и интраоперативное введение Патент-Блау.



Рекомендовано:

- от pT ≥ 1мм или при pT 0,75 – 1мм и изъязвлении,
- и/или при уровне митозов ≥ 1/мм²,
- и/или в возрасте моложе 40 лет.

5-летняя-выживаемость при позитивных Sentinel 70,6%, при негативных – 88,4%.

Адювантная терапия

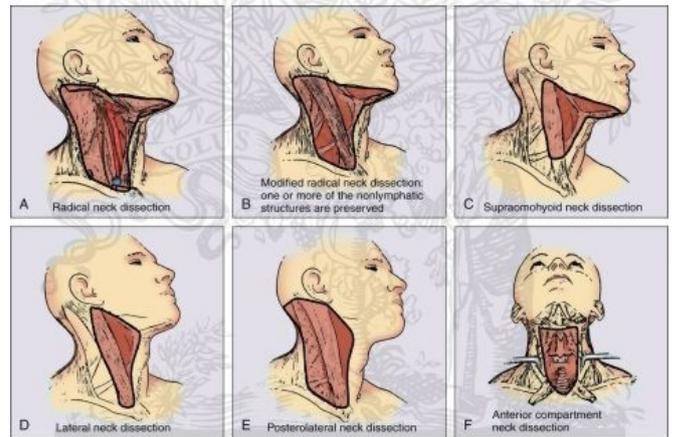


pT ≥ 1,5мм без пораженных ЛУ:
IFN альфа-2a/b
3 x 3 млн. ЕД / неделю, 18 мес.



при Стадии III (ЛУ-метастазы N1a):
PEG IFN альфа-2b
6–3 μg/kg массы тела 1 x /неделю, 5 лет.

Терапия в III стадии (= вовлечение ЛУ)



Радикальная лимфаденэктомия в зависимости от пораженного региона (например: шейная диссекция).

Терапия в III стадии

(при транзиторных/сателитных метастазах в кожу):



- операция R0 или облучение при моноклокулярных, одиночных очагах;
- очаговое введение IL-2, электрохимиотерапия, изолированная гипертермическая перфузия конечности при множественных очагах.

Терапия в IV стадии

(при метастазировании в 1 орган):

Операция R0 или облучение при моноклокулярных, одиночных очагах.

Ткани, которые поддаются радиационному облучению:

- мозговая ткань;
- костная ткань;
- лимфоидная ткань.

Терапия в IV стадии

(при множественном метастазировании):

- показание к химио- или иммунотерапии;
- дополнительно операция/облучение;
- например, с целью уменьшения компрессионного либо болевого синдромов.

Терапия в IV стадии

(при множественном метастазировании):

- «классическая» химиотерапия;
- в течение 30 лет без изменений.

Дакарбазин

Темозоламид (оральный прием, проникает через гемато-энцефалический барьер)

DVP

BHD

с 1982 года:

- современная «иммунотерапия» / «селективная/молекулярная»;
- химиотерапия.

Ипилимумаб (Yervoy®) с 2011

Вемурафениб (Zelboraf®) с 2012

Химиотерапия в IV стадии

Дакарбазин (DTIC)

- 250 мг/м² 1-5 день каждые 3-4 нед. (12,1-17,6%)
- 800-1200 мг/м² 1 день каждые 3-4 нед. (23%)

Темозоламид при метастазах в мозг

- 150-200 мг/м² per os день 1-5 каждые 4 нед. (13,5–21%)

Полихимиотерапия в IV стадии

DVP – схема

- DTIC 250 мг/м² день 1-5 (31,4 - 45%)
- Виндезин 3 мг/м² день 1
- Цисплатин 100 мг/м² день 1

BHD – схема

- BCNU день 1 каждый 2. цикл (12,7 – 30,4%)
- Гидроксиуреа 1500 мг/м²
- DTIC 150 мг/м² день 1-5

BOLD – схема

DBCT – схема

Иммунотерапия в IV стадии

Ипилимумаб

моноклональные человеческие IgG1 антитела

- действие: не прямое цитотоксическое и противоопухолевое;
- усиление Т-опосредованного иммунного ответа путем блокирования;
- CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный Антиген 4);
- CTLA-4 не может больше связываться со своим CD80/CD86 рецептором;
- средняя выживаемость: 6,4 (DTIC) до 10 месяцев;
- уровень отклика на терапию: 10,9%;
- возможность длительной полной ремиссии?

Применение Ипилимумаба показано при прогрессировании заболевания в IV стадии при условии неэффективности терапии первой линии (DTIC, Вемурафениб):

- 3 мг/кг в течение 90 мин. в/в каждые 3 недели, всего 4 инфузии;
- перед каждым введением препарата необходим контроль печеночных ферментов и гормонов щитовидной железы;
- в процессе лечения контроль побочных эффектов со стороны иммунной системы, особенно при появлении признаков колита.

Селективная химиотерапия в IV стадии (BRAF-ингибиторы)



Вемурафениб

- селективный ингибитор онкогена BRAF (*Serin/Threonin-Kinase*);
- злокачественные меланомы: 50% BRAF +;
- средняя выживаемость: от 6,4 месяцев (DTIC) до 13,6 месяцев (Вемурафениб);
- уровень отклика на терапию: 57 %;
- 1-годовалый уровень выживаемости: 56%.

- Дозировка: 960 мг/сутки (= 4 таб. по 240 мг) 2 раза в день с 12-ти часовым интервалом.

NB! при приеме Вемурафениба нужно стараться уменьшить прием кофе, т.к. концентрация кофеина в плазме крови возрастает от 2,5 до 10 раз. Терапия проводится до констатации нового прогрессирования болезни или до появления выраженной токсичности препарата.

До начала терапии Вемурафенибом:

- осмотр дерматолога (исключение эпителиальных опухолей кожи);
- осмотр окулиста (исключение увеита, иридоциклита);
- ЭКГ (исключение удлинения интервала QT);
- гинекологическое обследование;
- КТ грудной клетки;
- лабораторные показатели (развернутый АК, почечные и печеночные пробы, электролиты).

Во время терапии Вемурафенибом:

- осмотр дерматолога ежемесячно (кожа, слизистые оболочки, лимфоузлы);
- осмотр окулиста (регулярно);
- ЭКГ ежемесячно первые 3 мес., потом раз в 3 мес.;
- КТ грудной клетки каждые полгода;
- лабораторные показатели ежемесячно.

Побочные эффекты:

- усиленная фоточувствительность (солнцезащитные кремы SPF 50+ и т.д.);
- артралгии (в основном хорошо купируются НПВС);
- дерматологические побочные эффекты (кератоакантомы, плоскоклеточный рак кожи, уртикарная сыпь, зуд).

Динамическое наблюдение в течение 10 лет после иссечения первичной опухоли

Стадия	IA	IB - IIB	II C - IV1
Толщина	≤ 1 мм	≥ 1 мм	
Системное обследование 1-3 год (мес.)	Каждые 6	Каждые 3	Каждые 3
Системное обследование 4-5 год (мес.)	Каждые 12	Каждые 6	Каждые 3
Системное обследование 6-10 год (мес.)	Каждые 12	Каждые 6-12	Каждые 6
УЗИ лимфоузлов 1-3 год (мес.)	Нет	Каждые 6	Каждые 3
УЗИ лимфоузлов 4-5 год (мес.)	Нет	Нет	Каждые 6
Исследование крови ² 1-3 год (мес.)	Нет	Каждые 3	Каждые 3
Исследование крови ² 4-5 год (мес.)	Нет	Нет	Каждые 6
Аппаратная диагностика 1-3 год (мес.)	Нет	Нет	Каждые 6

1) в IV стадии при условии R0

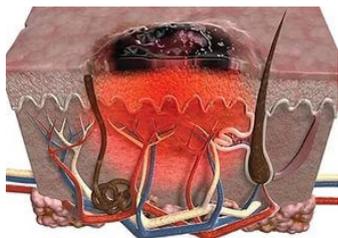
2) для диагностики рецидива - протеин S100

3) УЗИ брюшной полости, рентген грудной клетки, КТ, МРТ или ПЭТ

Профилактика меланомы кожи

- Ограничение повреждающего воздействия на кожу УФ-лучей, ионизирующей радиации, электромагнитного излучения, а также химических канцерогенов. Кроме того, врачи и население должны знать о возможности потенциальной опасности применения некоторых гормональных лекарственных препаратов (экзогенные эстрогены).
- Диспансеризация лиц с врожденной предрасположенностью к меланоме, включая больных с семейной меланомой, их родственников, а также с диспластическим невусным синдромом. Для перечисленных категорий лиц и их родственников целесообразно наблюдение в медико-генетических консультациях.
- Выявление и лечение лиц с различными формами иммунодефицита, иммунодепрессии, в том числе лекарственной, у больных с пересаженными органами.
- Формирование групп или контингентов повышенного риска развития меланомы путем выделения их из общей массы населения на основании известных факторов риска. Это:
 - люди с нарушением пигментации организма (светлый фенотип);
 - люди, длительное время принимающие гормональные препараты;
 - люди с генетически детерминированным или приобретенным иммунодефицитом;
 - родственники больных меланомой;
 - люди с наличием меланоза Дюбрея;
 - люди с диспластическим невусным синдромом и их родственники;
 - люди, имеющие пигментные невусы кожи размером 1,5 см и более визуалью черной или темно-коричневой окраски;
 - люди, имеющие на коже более 50 пигментных невусов любого размера;
 - люди, имеющие однократно травмированные пигментные невусы или невусы, которые постоянно подвергаются механической травме.

Татьяна Проценко, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ДонНМУ им. М. Горького,
Олег Проценко, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ДонНМУ им. М. Горького



МЕЛАНОМА ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Меланома является самой распространенной первичной опухолью, которая, согласно данным статистики, наблюдается в 5–7% всех случаев патологий человека пигментного характера со злокачественным течением. Меланома развивается из трансформированных внутрикожных меланоцитов.

Факторы риска развития опухоли: невусы, особенно пограничный, меланоз, индивидуальная повышенная чувствительность к интенсивному солнечному облучению. Клиническая картина меланомы глаза полисимптомна. Опухоль метастазирует в региональные лимфатические узлы, кожу, печень и легкие.

В зависимости от локализации выделяют меланому века, конъюнктивы, собственно сосудистой оболочки, реснитчатого тела, радужки.

Меланома века принадлежит к подкожным и кожным образованиям, обладает наиболее высокой степенью злокачественности и, следовательно, относится к максимально опасным патологиям.

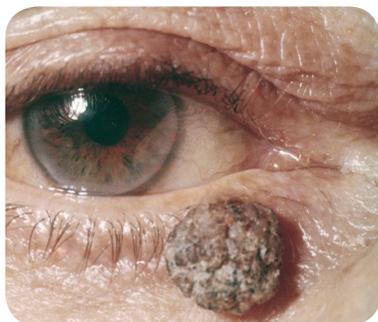


Рис. 1.
Узловая форма
меланомы кожи век



Рис. 2.
Меланома
нижнего века

Узловая форма меланомы кожи век характеризуется заметной проминенцией над поверхностью кожи, рисунок кожи в этой зоне отсутствует. Опухоль быстро увеличивается, поверхность ее легко изъязвляется, наблюдаются спонтанные кровотечения. Новообразование кожи может быть представлено и плоским очагом поражения с неровными и нечеткими краями светло-коричневого цвета.

Меланома в области конъюнктивы глаза у пациентов встречается редко. Она образуется в большинстве случаев на месте пигментных пятен и может появляться как у пожилых, так и у молодых людей. Меланомы конъюнктивы очень быстро развиваются, в некоторых случаях стремительно, достигая больших размеров. По мере роста меланомы ее поверхность изъязвляется, появляется кровоточивость опухоли. Характерно возникновение сателлитов в результате образования отсевов и контакта с основным опухолевым узлом. Особенно опасны беспигментные отсевы. Они могут поражать также роговицу, склеру и орбиту глазного яблока.



Рис. 3.
Меланома
конъюнктивы

Лечение опухолей кожи век и конъюнктивы следует начинать как можно раньше.

Внутриглазные меланомы, или меланомы сосудистой оболочки глаза, располагаются в большинстве случаев в собственной сосудистой оболочке (85% случаев). Однако у 9% пациентов подобное образование встречается в ресничном теле, а в 6% случаев – в радужной оболочке. В последнее время возросло количество больных с внутриглазными меланомами в структуре офтальмологической патологии. Размеры опухоли могут достигать 15 мм в диаметре.

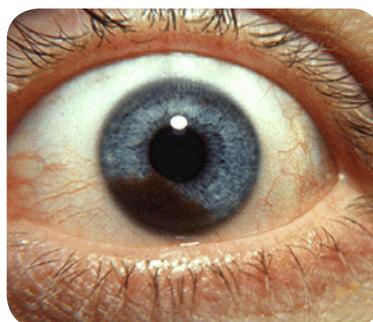


Рис. 4.
Меланома
радужки

По характеру роста меланомы радужки также бывают узловые, диффузные (встречается крайне редко) и смешанные. Узловая меланома имеет вид отграниченного узла, проминирующего в переднюю камеру глаза.



Рис. 5. Узловая меланома радужки

Поверхность опухоли неровная, глубина передней камеры неравномерная. Цвет меланомы варьирует от светло- до темно-коричневого.

С морфологической точки зрения выделяют четыре вида опухоли: веретеноклеточная, фасцикулярная, эпителиоидная и смешанная. Самой злокачественной из них считается эпителиоидная меланома, а меланомой с самым благоприятным прогнозом – веретеноклеточная. В большинстве случаев не представляется возможным выявить тип меланомы макроскопически. Важно своевременно разглядеть характерные изменения меланомы радужки: увеличение пигментного образования, изменения окраски новообразования и формы зрачка (его край на стороне опухоли уплощается, не реагирует на мидриатики). Вследствие прорастания опухоли в угол передней камеры нарушается отток внутриглазной жидкости, развивается стойкая, не поддающаяся медикаментозной терапии внутриглазная гипертензия. В диагностике меланомы ресничного тела помогают биомикроскопия, микроциклоскопия при широком зрачке, гонио- и диафаноскопия, флуоресцентная иридоангиография.

Меланома хориоидеи. Клиника заболевания зависит от локализации опухоли. Меланома макулярной области рано проявляется нарушениями зрения (метаморфопсии, фотопсии, понижение остроты зрения). Если меланома располагается за пределами желтого пятна, то она долго остается бессимптомной, а при локализации меланомы в периферических отделах сосудистой оболочки функциональные изменения развиваются в поздние сроки заболевания, когда у больного появляются жалобы на темное пятно в поле зрения.

При периметрии обнаруживается скотома, соответствующая локализации опухоли. При офтальмоскопии на глазном дне видна опухоль с резкими границами, проминирующая в стекловидное тело. Цвет меланомы – от серовато-коричневого до серого.

Опухоль может прорасти за пределы глазного яблока, меланома разрастается в глазнице, вызывая явления экзофтальма, разрушение костных стенок, прорастая в синусы и мозг.

Чрезвычайно трудно распознать меланому хориоидеи при непрозрачных оптических средах.

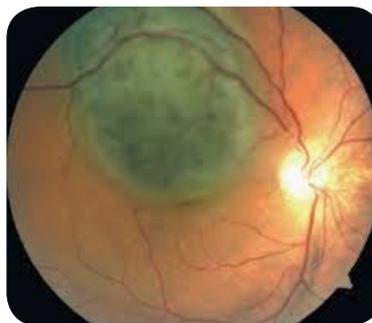


Рис. 6
Меланома хориоидеи

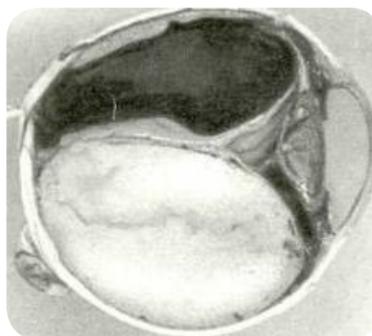


Рис. 7.
Меланома хориоидеи

В таких случаях уточнить диагноз помогают дополнительные методы исследования (ультразвуковое сканирование, компьютерная томография).

До решения вопроса о характере лечения онколог должен провести тщательное обследование больного с целью исключения метастазов. Меланома метастазирует гематогенным путем, чаще всего в печень (до 85%). Второе место по частоте возникновения метастазов занимают легкие. При первичном обращении к офтальмологу метастазы обнаруживают у 2-6,5% больных с крупными опухолями и у 0,8% с небольшими меланомами.

Более 400 лет единственным лечением меланомы хориоидеи была энуклеация глазного яблока. С 70-х годов XX столетия в клинической практике начали использовать органосохраняющие методы лечения, целью которых является сохранение глаза и зрительных функций при условии локального разрушения опухоли-лазеркоагуляция, гипертермия, криодеструкция, лучевая терапия (брахитерапия и облучение опухоли узким медицинским протонным пучком). В случае невозможности выполнения органосохраняющего лечения показано либо хирургическое, либо комбинированное лечение.

После лечения больные должны находиться под наблюдением практически до конца жизни.

Константин Голубов,
Александр Смирнов,
Галина Котлубей
кафедра офтальмологии ФИПО
Донецкого национального
медицинского университета
им. М. Горького

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ В ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗА ПЕРВОЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ XXI ВЕКА

Злокачественная меланома кожи (ЗМК) является одной из самых агрессивных непредсказуемо протекающих форм опухолей, обладающей высокой потенциальной способностью к диссеминации по коже, множественному метастазированию, стремительному росту заболеваемости и смертности во всех странах мира.

Доля меланомы кожи в структуре всех опухолевых заболеваний кожи составляет только 3% -5%, однако именно это новообразование является главной причиной смерти больных с онкологической патологией кожи (80%).

Выявление отдаленных метастазов на ранних этапах диагностики заведомо является плохим прогностическим фактором и не внушает оптимизма в получении удовлетворительных отдаленных результатов. Средняя продолжительность жизни в таких случаях составляет от 6 до 9 месяцев при 5-летней выживаемости менее 5%.

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется более 200 тысяч новых случаев меланобластомы, из них около 65 тыс. больных умирает в течение года, что представляет реальную угрозу для значительного числа людей в мире.

Цели: изучить динамику заболеваемости, смертности от меланобластомы, годовую летальность, стадии заболевания, раннюю диагностику, охват больных специальным лечением за первое десятилетие XXI века; обозначить проблемы и наметить пути их решения.

Материалы и методы. С 2001 по 2010 гг. включительно проанализированы данные согласно поставленной цели и произведена сравнительная характеристика выявленных результатов по Донецкой области с результатами по Украине и России за тот же промежуток времени.

Результаты и обсуждение. В результате исследования нами выявлено:

- Наличие прироста заболеваемости за указанный период:
 - по Донецкой области - на 44,2%;
 - по Украине – на 48,9%;
 - по России – на 31,1% (Табл. 1, Рис. 1).
- Прирост смертности от данного заболевания:
 - по Донецкой области – на 40%;
 - по Украине – на 20%;
 - по России – на 31,6% (Табл. 2, Рис.2).

Таблица 1. Заболеваемость меланомой кожи в Донецкой области в 2001-2010 гг. (на 100000 населения)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Темп прироста за 10 лет
Донецкая область	4,3	4,3	4,4	4,6	5,2	4,2	4,8	5,3	5,5	6,2	+44,2%
Украина	4,5	4,9	4,9	5,3	5,4	5,3	5,7	5,9	6,2	6,7	+48,9%
Россия	4,5	4,6	4,8	5,1	5,1	5,2	5,4	5,5	5,6	5,9	+31,1%

Рис.1. Заболеваемость меланомой кожи в Донецкой области в 2001-2010 гг. (на 100000 населения)

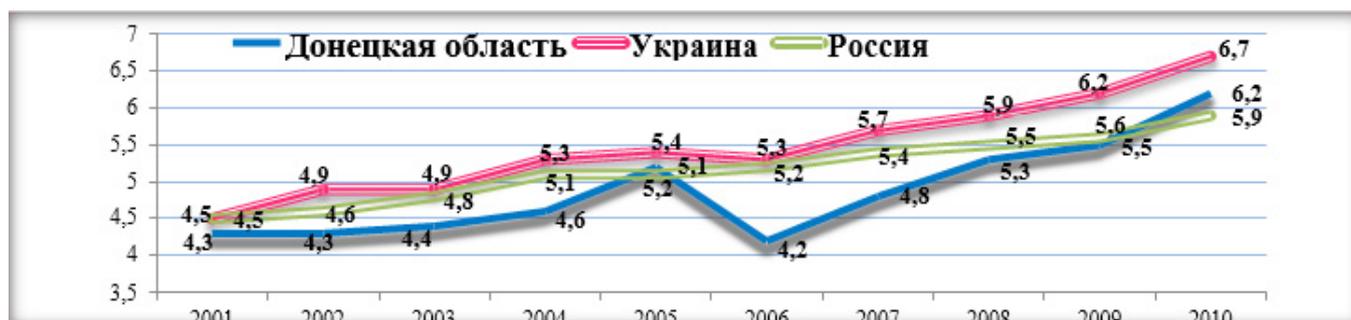


Таблица 2. Смертность от меланомы кожи 2001-2010 гг. (на 100000 населения)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Темп прироста за 10 лет
Донецкая область	2,0	2,2	2,0	2,3	1,8	2,3	2,2	2,6	2,7	2,8	+40,0%
Украина	2,0	2,2	2,0	2,1	2,4	2,3	2,3	2,4	2,5	2,4	+20,0%
Россия	1,9	1,9	2,0	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2	2,3	2,5	+31,6%

Рис.2. Смертность от меланомы кожи в 2001-2010 гг. (на 100000 населения)



Таблица 3. Одногодичная летальность от меланомы кожи в Донецкой области в 2001-2010 гг. (%)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Донецкая область	20,1	17,8	20,6	18,2	11,2	17,1	18,8	15,4	20,4	17,0
Украина	17,8	17,1	15,9	16,7	15,5	14,9	16,2	16,1	14,4	14,1
Россия	15,7									13,1

Рис. 3. Одногодичная летальность от меланомы кожи в Донецкой области в 2002-2011 гг.



Таблица 4. Стадии меланомы кожи в Донецкой области в 2001-2010 гг. (%)

Стадия	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	± ранняя диагностика, %	запущенность, %
1-2	64,7	63,1	70,2	52,8	62,6	57,6	53,4	58,3	58,8	61,0	- 3,7	
3	20,1	17,0	12,9	11,3	15,3	16,5	16,9	14,7	11,4	10,8		- 14,5
4	9,2	6,8	6,7	8,2	1,6	3,2	6,9	3,9	4,7	4,0		
Не указана	6,0	13,1	10,1	27,7	16,8	18,4	20,6	19,1	20,4	17,5	Очень большой процент без стадий!	

Рис. 4. Ранняя диагностика меланомы кожи в Донецкой области в 2001-2010 гг.

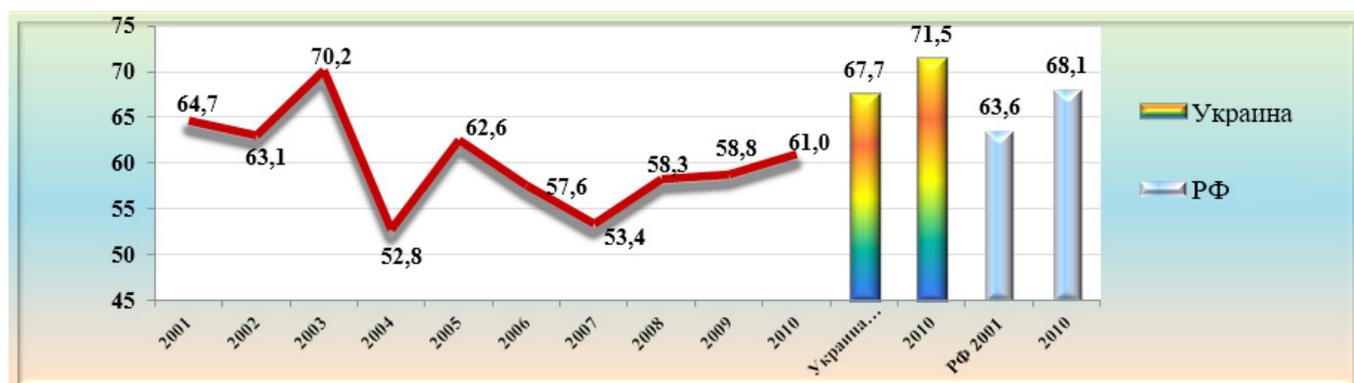


Таблица 5. Динамика стадий меланомы кожи в 2001-2010 гг. (%)

Стадия	2001				2010				± ранняя диагностика, %	запущенность, %
	1-2	3	4	не указ.	1-2	3	4	не указ.		
Украина	67,7	21,0	7,0	4,3	71,5	15,9	3,6	7,9	+3,8	- 8,5
Россия	63,6	22,5	9,5	4,4	68,1	18,7	9,6	3,6	+4,5	- 3,7

3. Одногодичная летальность составила:

- по Донецкой области - на 17%;
- по Украине - на 14,1%;
- по России - на 13,1% (Табл. 3, Рис. 3)

Таким образом, по сравнению с 2001 г. в 2010 году выявлено снижение одногодичной летальности по Донецкой области - на 3,1%, по Украине - на 3,7%, по России - на 2,6%.

4. Уменьшилось количество запущенных случаев:

- по Донецкой области - на 14,5%;
- по Украине - на 8,5%;
- по России - на 3,7%.

5. Ранняя диагностика меланобластомы:

- по Донецкой области ухудшилась на 3,7% (Табл. 4, Рис. 4);
- по Украине улучшилась на 3,8%;
- по России - улучшилась на 4,5% (Табл. 5).

6. Охват специальным лечением больных меланобластомой кожи:

- по Донецкой области увеличился на 2,4%;
- по Украине - на 5,2% и составил:
 - по Донецкой области - 95,5%;
 - по Украине - 91,0%.



Выводы. Успешной реализацией стратегии социально-экономического развития Донецкой Народной Республики является сохранение и укрепление здоровья ее граждан. В связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности больных от меланобластомы в Донецкой области необходимо отнести эту патологию к числу социально значимых. В условиях сочетанного влияния различных факторов внешней среды промышленного Донбасса злокачественная меланома кожи становится более острой медицинской и социально-экономической проблемой. Для ее решения необходимы следующие мероприятия:

1. Своевременное выявление и лечение облигатных пигментных преинвазивных, а также меланобластомы.
2. Прирост заболеваемости и смертности от ЗМК требует, на наш взгляд:
 - активизации санпросветработы с использованием радио, телевидения и прессы;
 - повышения уровня грамотности врачей общей лечебной сети (предаттестационные курсы по онкологии);
 - пересмотра тактики лечения больных, а также прогнозирование течения этого грозного заболевания;
 - более широкого использования иммунотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии, а также химиотерапии с целью профилактики рецидивирования и метастазирования меланобластомы;
 - повышения качества массовых профилактических осмотров населения.

3. Снижение одногодичной летальности, а также количества запущенных случаев ЗМК, свидетельствующих об активизации деятельности онкологов, направленной на раннее выявление и лечение этой коварной патологии.
4. Осуществление постоянного контроля за качеством диспансеризации онкодерматологических больных.
5. Возобновление онкоосмотров всех больных, обращающихся в поликлиники больниц Республики.
6. Продолжение проведения Республиканских недель диагностики меланобластом «Меланоме – стоп!»

Игорь Седаков, Богдан Богданов,
Николай Крюков, Елена Дмуховская,
Алексей Крюков, Илья Шумило,
Артур Мусаев, Сергей Готовкин,
Андрей Анищенко, Александр Башеев,
Алексей Мотрии
Республиканский онкологический
центр им. проф. Бондаря Г. В.



Дайджест «Эстетическая медицина» выходит при поддержке кафедры дерматологии, венерологии и косметологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

И. о. ректора — Богданов Богдан Анатольевич.

Главный редактор — Проценко Татьяна Витальевна, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ДОННМУ.

Над выпуском работали:

Проценко О. А., д. мед. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ДОННМУ.

Чалых В. А., верстка.

Кобзарь И. Н., корректор.

Щуцкая Е. В., ответственная за выпуск.

На обложке картина Василия Кандинского «Черное пятно».

Авторские материалы высылайте на электронный адрес: lenashutskay@mail.ru